Chemotherapie: Adjuvant oder neoadjuvant – Fragen zur informierten Entscheidung

bcaction.de/chemotherapie-adjuvant-oder-neoadjuvant-fragen-zur-informierten-entscheidung

30. Dezember 2018

(Last Updated On: 7. April 2019)

Adjuvante Chemotherapie

Die „adjuvante“ (ergänzende, unterstützende) Chemotherapie nach einer Brustkrebsoperation ist bei unterschiedlichen Tumorarten (z.B. HER2-positive Tumoren, Grading 3, Hormonrezeptor-negative Tumoren, triple-negative Tumoren, Luminal-B-Tumoren mit hohem Rezidivrisiko, bei Patientinnen mit befallenen Lymphknoten, jung erkrankte Patientinnen) ein „Behandlungsstandard“,[1] das heißt, eine Verbesserung des Überlebens konnte im Rahmen klinischer Studien statistisch nachgewiesen werden.

Neoadjuvante Chemotherapie

Mit “neoadjuvanter Chemotherapie” bei Brustkrebs ist die Chemotherapie vor der Operation gemeint. Deswegen wird auch von präoperativer Chemotherapie gesprochen, also Chemotherapie vor der Operation, oder von primärer Chemotherapie, also erst die Chemotherapie, dann die Operation.

In bestimmten Behandlungssituationen ist die neoadjuvante Chemotherapie „Behandlungsstandard“, etwa bei inflammatorischem (= entzündlichem) Brustkrebs oder bei lokal ausgedehnten, fortgeschrittenen Tumoren.[2]

Unumstritten ist, dass sie so, d.h. vor der Operation angewendet, bei einigen Patientinnen eine Operation überhaupt erst möglich machen kann. Unter der Chemotherapie vor der Operation kann sich das Tumorgeschehen so weit zurückbilden, dass eine Operation durchgeführt werden kann, mit der das Tumorgewebe möglichst weitgehend/vollständig wird.

Die Entscheidung für oder gegen eine neoadjuvante Chemotherapie muss eine Patientin auf individueller Basis treffen.

Podcast des BMJ mit Autor Jayant Vaidya (auf Englisch)

Geschichte der neoadjuvanten Chemotherapie

Erstmals angewendet wurde diese Form der Chemotherapie vor der Operation Ende der 1970er Jahre.[3]

Zunehmend häufigere Anwendung der neoadjuvanten Chemotherapie

Diese Form der neoadjuvanten Chemotherapie, also die Verordnung und Verabreichung der Chemotherapie vor einer Operation, während der Tumor noch in der Brust der Patientin ist, wird zunehmend häufiger eingesetzt. So hält dies auch die aktuell gültige Leitlinie zur Behandlung von Brustkrebs fest.[4] Hier stellen sich Fragen, wie evidenzbasiert dieser Trend hin zu immer mehr neoadjuvanter Chemotherapie wirklich ist.

Was ist jetzt „Behandlungsstandard“?

Nach den Empfehlungen der aktuell gültigen S3-Leitlinie zur Behandlung von Brustkrebs kann die Chemotherapie vor der Operation (unter Verweis auf gleiches Gesamtüberleben und eine höhere Rate Brust erhaltender Operationen) jetzt grundsätzlich durchgeführt werden, was den Behandlungsstandard einer Chemotherapie nach der Operation aufgeweicht bzw. in der Praxis zumindest lt. Leitlinie bereits abgelöst hat.[5]

Verbunden mit dieser Therapieform sind verschiedene Erwartungen, etwa eine Überprüfung der Wirksamkeit der im Rahmen der Chemotherapie verabreichten Medikamente (mit der damit verknüpften Hoffnung eines Erkenntnisgewinns), insbesondere auch im Zusammenhang mit noch neuen Medikamenten. Eine neoadjuvante Chemotherapie eignet sich gut für Pharmaforschung. Hier kann schneller „gesehen“ werden, ob ein Medikament bzw. wie ein neues Medikament auf einen Tumor wirkt, was auch einen Wechsel des Medikaments unter der Therapie möglich machen soll, wenn ein Medikament „nicht anschlägt“, wenn ein Tumor sich also nicht verkleinert. Diese Aspekte für sich bedingen jedoch keinen Überlebensvorteil für die individuell gerade in Behandlung befindliche Patientin. Möglicherweise können von diesem Erkenntnisgewinn bei der Behandlung im Rahmen klinischer Studien jedoch Patientinnen zukünftiger Generationen profitieren. Die Standardtherapie dagegen ist kein Experiment. Sie soll „evidenzbasiert“ sein und auf Basis von abgesichertem medizinischen Wissen stattfinden.

Außerdem verspricht man sich von der Verabreichung der Chemotherapie vor der Operation bessere Operationsergebnisse[6], eine Erhöhung der Rate Brust erhaltender Operationen wird genannt, doch die Zahlen dazu werden unterschiedlich gesehen und ein Umdenken wird gefordert, weil es auch Nachteile gibt.

Fragen zu neuen Veröffentlichungen und international geführte Diskussionen um die „neoadjuvante“ Chemotherapie

Neuere Veröffentlichungen zur neoadjuvanten Chemotherapie haben zu Diskussionen geführt. Darin geht es um die Langzeitergebnisse aus vergleichenden Studien zur Chemotherapie vor bzw. nach der Operation.[7] Außerdem wurde die neoadjuvante Chemotherapie im *British Medical Journal* diskutiert.[8]

Die Veröffentlichungen, beide jeweils erstellt von erfahrenen Forschungsteams, stellen Resultate aus dem Vergleich der beiden Therapieformen zusammen und diskutieren einzelne Ergebnisse, so etwa zu einer möglicherweise erhöhten Rate bei den „Lokalrezidiven“, also einem erneuten Auftreten von Krebs an der operierten Brust nach neoadjuvanter Chemotherapie. Bei genauer Betrachtung stellt sich hier allerdings heraus, dass die Daten bezüglich dieser Fragestellung möglicherweise unbrauchbar sind, da jeweils Daten von solchen Patientinnen in die Studien eingeflossen sind, die nach neoadjuvanter Chemotherapie ***gar nicht*** operiert worden waren. Dies diskutieren wir entsprechend deswegen in diesem Artikel hier nicht. Es gibt jedoch weitere Diskussionspunkte, von denen wir einzelne, die für eine informierte Entscheidung von Patientinnen relevant sein können, hier vorstellen möchten:

Verschiebungen beim Überleben?

Es gibt keine Unterschiede im Überleben – so steht es in unserer S3-Leitlinie. Es wird in der wissenschaftlichen Diskussion kritisiert, dass dies „unangemessen hervorgehoben“ werde. Außerdem wird auf ein „ethisches Dilemma“ hingewiesen. Es handele sich um ein „Nullsummenspiel“,[9] weil Patientinnen einerseits durch die neoadjuvante Chemotherapie zwar einen Vorteil erfahren können, aber andere Patientinnen erleiden demnach auch Nachteile, was schließlich „keine Unterschiede im Überleben“ zum Ergebnis hat.

Auch neuere Medikamente, etwa Bevacizumab, Lapatinib oder Pertuzumab, haben hier bisher ebenfalls keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigen können.[10]

Aus unserer Sicht ist es gerade in dieser Situation unabdingbar geboten, dass Patientinnen selbst informiert entscheiden und nicht über sie entschieden wird. Mögliche Nachteile einer neoadjuvanten Chemotherapie, auch zur Information für behandelnde Ärztinnen und Ärzte, finden jedoch in der S3-Leitlinie bisher keine Erwähnung und auch Patientinnen enthalten keine entsprechenden Entscheidungshilfen.

Versprechen: Brust erhaltende Operation?

Einigen Patientinnen ermöglicht die neoadjuvante Chemotherapie eine Brust erhaltende Operation. Doch andere Patientinnen erleiden trotz neoadjuvanter Chemotherapie ein Tumorwachstum; hier vergrößert sich, gerade bei kleineren Tumoren, das Risiko, dass eine Mastektomie, also die chirurgische Entfernung der Brust, vorgenommen werden muss. Nur bei wenigen Frauen zusätzlich sei nach Chemotherapie vor der OP eine Brust erhaltende Operation möglich. Genannt werden Raten von 8 bis maximal 10% bei Tumoren, die größer als 3 cm sind, für Patientinnen mit kleineren Tumoren ist Brust erhaltende Chirurgie sowieso „Standard“. Patientinnen mit größeren Tumoren haben also eventuell einen Vorteil, aber sowohl Patientinnen mit größeren, wie auch mit kleineren Tumoren können durch neoadjuvante Chemotherapie auch Nachteile erfahren.

Was die Kritiker einer neoadjuvanten Chemotherapie sagen

Ein geringer Anstieg von Brust erhaltenden Operationen werde „überbetont“, zugleich steige dagegen die Mastektomierate bei Frauen, deren Tumor unter 3 cm groß sei, nach neoadjuvanter Chemotherapie sogar an. Das heißt: Frauen, die an kleineren Tumoren erkrankt sind, sind diesbezüglich möglicherweise besser mit der adjuvanten Chemotherapie nach der Operation versorgt: Kleinere Tumoren sollen demnach besser und ungefährlicher „konventionell“ – also mit Chemotherapie nach der Operation – therapierbar sein, z.B. weil Tumoren auch unter Chemotherapie weiter wachsen können.

Über diese Zusammenhänge müssten betroffene Patientinnen entsprechend aufgeklärt werden, um selbst eine informierte Entscheidung treffen zu können.
Bei rd. 75% der Patientinnen (mit größeren Tumoren) kommt es lt. den Kritikern der neoadjuvanten Chemotherapie trotz Chemotherapie vor der OP nicht zu einer Verringerung der Ausdehnung ihrer Operation. Bei der Mehrheit der Patientinnen könne die Brust durch neoadjuvante Chemotherapie nicht erhalten werden.

Was die Befürworter betonen

Die Vorteile im Zusammenhang mit Brusterhaltung, „der psychologische Impact“ für diejenigen Patientinnen, bei denen Brusterhaltung gelänge, sei nicht zu unterschätzen. Die meisten Patientinnen könnten nach neoadjuvanter Chemotherapie eine Brust erhaltende Therapie erhalten.

Die Brusterhaltungsraten nach neoadjuvanter Chemotherapie seien in der Praxis viel höher (62% höher – wird genannt, dies ist jedoch nicht durch Ergebnisse einer randomisierten Studie bestätigt), nur seien multidisziplinäre Teams nicht in der Lage, damit umzugehen und die richtigen OP-Entscheidungen zu treffen,[11] eine Aussage, die wiederum heftige Kritik von Seiten der Kritiker hervorrief.

Nur wenige Patientinnen sprechen nicht an auf Chemotherapie?

Nach den vorgelegten Daten sieht es so aus, dass sich bei 50 bis 80% der Patientinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie noch Krebszellen im Gewebe nachweisen lassen.[12] Selbst im besten Fall habe demnach rund die Hälfte der Patientinnen nach Abschluss einer neoadjuvanten Therapie mit modernen Medikamenten noch Krebszellen in der Brust. Dies könnte beispielsweise auch Nachteile für die Patientin im Zusammenhang mit dem Überleben bewirken.

These: Förderung der Metastasierung durch neoadjuvante Chemotherapie?

Es werden Anhaltspunkte dafür gesehen, dass Chemotherapie zwar den Effekt einer „Wirtsreparatur“ hervorruft, während zugleich jedoch Knochenmarkszellen (BMDCs, bone marrow-derived cells) das Mikromilieu des Primärtumors infiltrieren und auf diesem Wege Neoangiogenese (Gefäßneubildungen) und Tumorwachstum möglicherweise erleichtern.

Es wird vermutet, dass eine solche Aktivierung von Knochenmarkszellen unter neoadjuvanter Chemotherapie auch die Verbreitung von Krebszellen erhöht und den Tumor aggressiver macht („Induktion eines aggressiveren Tumorphänotyps“ und Schaffung einer Tumormikroumgebung der Metastasierung, „tumor microenvironment of metastasis“, abgekürzt TMEM), was mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko einhergehen könnte.[13] Daher könnte die neoadjuvante Chemotherapie trotz abnehmender Tumorgröße bzw. trotz Verschwinden des Tumors eine Verbreitung von Krebszellen befördern und einen aggressiveren Tumorphänotyp mit erhöhtem Risiko einer Metastasierung verursachen.

ÄrztInnen sollten solche Zusammenhänge nicht ausblenden oder verschweigen und PatientIinnen sollten auch über diese möglichen Auswirkungen informiert sein, solange solche Befürchtungen nicht ausgeräumt sind.
Es gilt möglicherweise, dies besonders dann zu beachten, wenn durch die Verabreichung einer Chemotherapie vor der Operation kein Ansprechen des Tumors erreicht wird. Diskutiert wird auch, dass sich unter einer neoadjuvanten Chemotherapie sog. chemo-resistente Klone entwickeln könnten, wobei sich die Belastung durch Mikrometastasen weiter ausdehnt, was bei sofortiger Entfernung des Tumors aus der Brust möglicherweise nicht auftreten würde.

Neoadjuvante Chemotherapie bei Her2-positiven Tumoren?

Die EBCTCG-Metaanalyse umfasste keine randomisierten Studien mit HER2-gerichteten Therapien zum Vergleich von adjuvanter und neoadjuvanter Chemotherapie, weil es solche Studien nicht gibt.

Eine Metaanalyse randomisierter Studien zum Vergleich von neoadjuvanten Therapien (mit oder ohne HER2-zielgerichteten Therapien) ergab, dass Trastuzumab die pathologischen Ansprechraten verbessert, die Rate an Brust erhaltenden Operationen jedoch nicht tangiert.[14] Deswegen liegen also auch für Versprechungen für eine HER2-gerichtete neoadjuvante Chemotherapie zur Verbesserung der Rate Brust erhaltender Operationen keine Daten aus randomisierten Studien vor.

In Großbritannien ist Pertuzumab für die neoadjuvante Therapie zwar zugelassen, doch sei die Zulassung allein niemals ein Grund für die Verwendung. Es sei belegt, dass es durch Pertuzumab keinen Überlebensvorteil gibt. Bei adjuvanter Therapie habe Pertuzumab nachweislich keinen Überlebensvorteil gezeigt.[15]

Stress und Depression durch neoadjuvante Chemotherapie?

Allgemein wird weniger auf psychologische Ergebnisse einzelner Krebstherapien geachtet. Es werden dazu in den Studien kaum Daten erhoben. Das Augenmerk richtet sich in erster Linie auf die Überlebensdaten.

Dennoch wird in den Diskussionen im British Medical Journal immerhin erwähnt, dass Patientinnen auch „Stress“, einhergehend u.a. mit Depressionen, unter neoadjuvanter Chemotherapie erleben können. Es gäbe insbesondere keine Daten, dass dies „zu managen“ sei, wie Befürworter der neoadjuvanten Chemotherapie behaupteten.

Es könne kaum als irrational oder unbegründet angesehen werden, wenn eine Patientin mit „intaktem Tumor“ in der Brust unter Stress/Depression leide, doch auch hier gibt es keine vergleichbaren Daten.[16] Eine kleine Studie mit 84 Patientinnen, bei denen Depressionen mit dem HADS-Score bewertet wurden, ergab, dass, obwohl keine Patientin vor der Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie unter Depression litt, bei 41,6% Depressionen nach neoadjuvanter Chemotherapie festgestellt wurden und dass dies bei denjenigen Patientinnen, die nicht auf die Therapie ansprachen, mit 71% deutlich ausgeprägter war. Die behandelnden Onkologen seien für den Umgang mit Depression nicht geschult.[17]

Befürworter der neoadjuvanten Chemotherapie dagegen verwiesen darauf, dass Patientinnen auch „Trost“ aus dem Schrumpfen ihres Tumors ziehen, wenn sie sich einer neoadjuvanten Chemotherapie unterzögen, was ihnen bei adjuvanter Chemotherapie nicht möglich sei. Sicher können Patientinnen mit Brustkrebs besser selbst entscheiden, welchen Trost sie vorziehen, etwa den eines Tumors, den sie los sind, oder den eines Tumors, dem sie beim „Schrumpfen“ zusehen möchten.

In der S3-Leitlinie gibt es zu psychologischen Auswirkungen einer neoadjuvanten Chemotherapie bisher keine Hinweise.

Informierte Entscheidung, bitte!

Medizin ist stets bemüht, Frauen im Zusammenhang mit der Therapie von Brustkrebs eine klare Ansage zu machen. Dies spiegelt auch die aktuelle S3-Leitlinie. Ein Weg weg von paternalistischen Behandlungsempfehlungen durch Ärztinnen und Ärzte bzw. heute häufig auch durch multidisziplinäre Teams („Tumorkonferenz“) wäre die offene Darlegung von Wissen und Nichtwissen, während Patientinnen selbst entscheiden. Schließlich ist es ihr Körper und ihr Leben. Viele Frauen wollen nicht blind Behandlungsanweisungen folgen. Sie haben individuelle Erkrankungen und individuelle Präferenzen. Sie wollen häufig lieber informiert entscheiden. Sie können verstehen, was für oder gegen eine medizinische Maßnahme spricht, der sie selbst sich unterziehen sollen, wenn sie über den Stand des Wissens informiert sind. Deswegen müssen auch Fragezeichen im Zusammenhang mit medizinischen Therapien beachtet und offen dargelegt werden.

Es bräuchte evidenzbasierte, also auf den aktuellen Stand der Forschung aufbauende Entscheidungshilfen für von Brustkrebs betroffene Frauen. Leider gibt es diese Entscheidungshilfen bisher kaum, und im konkreten Fall, zur Abwägung für oder gegen eine neoadjuvante Chemotherapie bei Brustkrebs, gibt es bis heute keine Entscheidungshilfe. Das für eine Entscheidung unabdingbare Wissen fehlt. Ärzte entscheiden für Patientinnen. Das sollte so nicht bleiben.

Wir arbeiten daran, dass verbesserte Informationen für Betroffene und Entscheidungshilfen Standard werden.[18]

Text: Gudrun Kemper
in Zusammenarbeit mit Beate Grundt

Besprochene Veröffentlichungen

- Early Breast Cancer Trialists‘ Collaborative Group (EBCTCG), 11. 12. 2017: Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials, http://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30777-5
- Vaidya JS, Massarut S, et al. (2018): Rethinking neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. BritMed J 2018;360:j5913, http://doi.org/10.1136/bmj.j5913
- Karagiannis, GS et al. (2017): Neoadjuvant chemotherapy induces breast cancer metastasis through a TMEM-mediated mechanism, Sci Transl Med, Vol 9, Issue 397, http://stm.sciencemag.org/content/scitransmed/9/397/eaan0026.full.pdf (pdf)

References

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.1 – September 2018 (im Weiteren nur S3-Leitlinie), S. 172, Abschnitt 4.55. Evidenzbasierte Empfehlungen
2. S3-Leitlinie, S. 158. „Die Einleitung einer primären, systemischen Therapie gilt als Behandlungsstandard bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom und inflammatorischem Karzinom sowie bei Patientinnen mit distanter Metastasierung.“ und „Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen.“(Konsensbasierte Empfehlung/Statement, EK, starker Konsens, Abschnitt 4.58, S. 175)
3. De Lena, M., et al., Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol, 1978. 1(1): p. 53-9
4. S3-Leitlinie, S. 2. Im Abschnitt „Wesentliche Neuerungen durch die 3. Aktualisierung der Leitlinie (2017)“ ist – im Zusammenhang mit dem Vorgehen beim axillären Staging – festgehalten, dass die neoadjuvante Therapie zunehmend häufiger durchgeführt wird.
5. S3-Leitlinie, S. 175, Konsensbasierte Empfehlung/Statement 4.58 und Evidenzbasierte/konsensbasierte Statements 4.59
6. s. dazu auch S3-Leitlinie, S. 177
7. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG), 11. 12. 2017: Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. http://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30777-5

8. Vaidya JS, Massarut S, et al. (2018): Rethinking neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. BritMed J 2018;360:j5913 http://doi.org/10.1136/bmj.j5913
9. im Original: zero-sum game, Baum, M (23.01.2018) Re: Rethinking neoadjuvant chemotherapy for breast cancer, https://www.bmj.com/content/360/bmj.j5913/rr-1
10. Vaidya JS (04.02.2018): Re: Rethinking neoadjuvant chemotherapy for breast cancer, https://www.bmj.com/content/360/bmj.j5913/rr-4
11. Dixon, JM, Re: Rethinking neoadjuvant chemotherapy for breast cancer (06.03.2018), https://www.bmj.com/content/360/bmj.j5913/rr-7 unter 8.
12. In der internationalen Diskussion wird ein Beispiel aus einer neuen Studie zu neuen Medikamenten vorgestellt: In der NeoSphere-Studie lagen die Raten für einen vollständigen Rückgang des Tumors in Brust und Axilla (pCR) mit dualer HER2-Blockade beispielsweise bei: ER-positiv 11/50 (22%), ER-negativ 31/57 (54,4%) und insgesamt 42/107 (39,5%), lt. persönlicher Mitteilung von Dr. Gianni und Dr. Valagussa
13. Karagiannis GS et al: Neoadjuvant chemotherapy induces breast cancer metastasis through a TMEM-mediated mechanism. Sci Transl Med 2017, 9(397), http://stm.sciencemag.org/content/scitransmed/9/397/eaan0026.full.pdf, Stichwort "Wirtsreparatur", gemeint ist die Patientin, in deren Brust der Tumor zum Verschwinden gebracht wird, im Englischen „host repair response". Nebenbei bemerkt: Frauenorientierte Gruppen wehren sich auf den englischsprachigen Kongressen gegen diese Art von Begrifflichkeiten, nach denen Frauen in wissenschaftlichen Veröffentlichungen auch als „Tumorwirt" (tumor host) beschrieben werden.
14. Vajda JS, Authors' second response zu seiner Analyse „Rethinking neoadjuvant chemotherapy for breast cancer", kommentiert am 02.04.2018, BMJ, https://www.bmj.com/content/360/bmj.j5913/rr-10 (Risk Ratio 0,98, 95% CI: 0,80-1,19, p-Wert 0,82)
15. Vaidya, a.a.O., https://www.bmj.com/content/360/bmj.j5913/rr-10
16. Vaidya, a.a.O., https://www.bmj.com/content/360/bmj.j5913/rr-10
17. Vaidya, a.a.O., https://www.bmj.com/content/360/bmj.j5913/rr-10
18. s. dazu auch: Patientinnenorientiert, evidenzbasiert, modular und digital: Frauengesundheitsnetzwerke fordern S4-Leitlinien für bessere Entscheidungsfindung in der Brustkrebsversorgung (mit Brief vom Dezember 2015 an Bundesgesundheitsminister Gröhe) und beispielhaft die beiden Entscheidungshilfen zum DCIS und zur Hormon- und Chemotherapie aus dem Projekt SPUPEO, die in der linken Spalte unserer Webseite verlinkt sind.